



二酸化炭素またはホルムアルデヒドをC1源とする炭素-炭素結合形成反応の開発

著者	浅野 成美
号	52
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	薬博（薬科）第53号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00122599

二酸化炭素またはホルムアルデヒドを C1 源とする炭素-炭素結合形成反応の開発

分子変換化学分野 浅野 成美

有機合成化学において、炭素-炭素結合形成反応は最も基本的で有用な反応の一つであり、今までに数多くの手法が報告されてきた。特に 2010 年にノーベル化学賞に選ばれたクロスカップリング反応が開発されてからは、それまで困難とされてきた、異なる芳香環同士を自由に結合することが可能になり、医薬品や機能性材料開発に大きく貢献した。

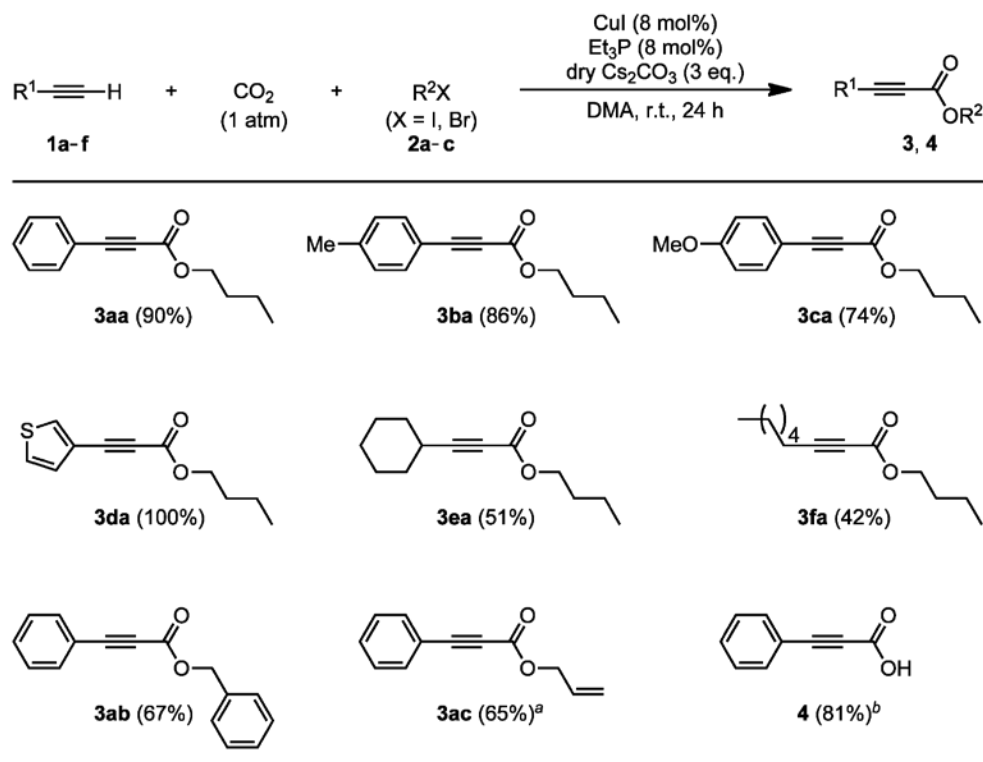
一方、炭素-炭素結合形成反応の中でも、化合物に一炭素ユニットを導入する手法は、しばしば必要とされる反応であり、種々報告例があるものの、改善の余地が残る。現在までに報告されている一炭素増炭反応の代表例としては、1) 二酸化炭素を一炭素源とし、有機リチウム試薬やグリニャール試薬を求核的に付加させる反応、2) ホルムアルデヒドを一炭素源とし、化合物に挿入する反応、3) シアン化物を一炭素源とし、化合物に求核的に挿入する反応、4) 一酸化炭素を一炭素源とし、ホルミル化またはカルボニル化を行う反応、などが挙げられる。しかしながら、官能基共存性が低い点、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ の超低温が必要で操作が煩雑である点、試薬の毒性が高い点など、それぞれ課題を有している。そこで、筆者はより基質適用範囲が広く、医薬製造の現場でも取り扱い一炭素増炭反応の開発に取り組んだ。

1. アセチレンの効率的二酸化炭素挿入反応ⁱ

アセチレンカルボン酸誘導体 $[\text{R}^1\text{C}\equiv\text{CCO}_2\text{R}^2]$ は、付加環化反応や官能基変換反応における有用な合成中間体であることから、 COO ユニットを導入する手法は数多く存在する。その中でも、自然界に豊富に存在し、毒性が低い二酸化炭素を直接利用する反応は、グリーンケミストリーの観点から理想的な手法と考えられる。近年、遷移金属触媒を用いてアセチレンへ二酸化炭素を固定化する反応が種々報告されているが、その多くが高温や高圧といった厳しい条件が必要である。ⁱⁱ そこで大量合成、工業的利用に適用可能である、より実用的、効率的なアセチレンの二酸化炭素挿入反応を見出すべく、本研究に着手した。

フェニルアセチレン (**1a**) を用いて反応条件の最適化を行った結果、8 mol% のヨウ化銅およびトリエチルホスフィン、3 当量の炭酸セシウムを用いることで、温和な条件（室温、常圧）の下、二酸化炭素挿入反応が進行することが明らかとなった。最適化条件にて基質適用範囲の検討を行ったところ (Table 1)、フェニルアセチレン誘導体 (**1b** and **1c**)、3-エチニルチオフェン (**1d**)、および脂肪族アセチレン (**1e** and **1f**) へ二酸化炭素を導入可能であるとわかった。ハロゲン化アルキルとしては、ヨウ化ブチル (**2a**)、臭化ベンジル (**2b**)、臭化アリル (**2c**) を用いることができる。また、ハロゲン化アルキル非存在下反応を行い、塩酸で反応を終了させたところ、カルボン酸 **4** を得た。

Table 1. Copper-catalyzed carboxylation of acetylenes with CO₂ under mild conditions



^a Allyl bromide was added in two portions at 24 and 36 h after starting the reaction.

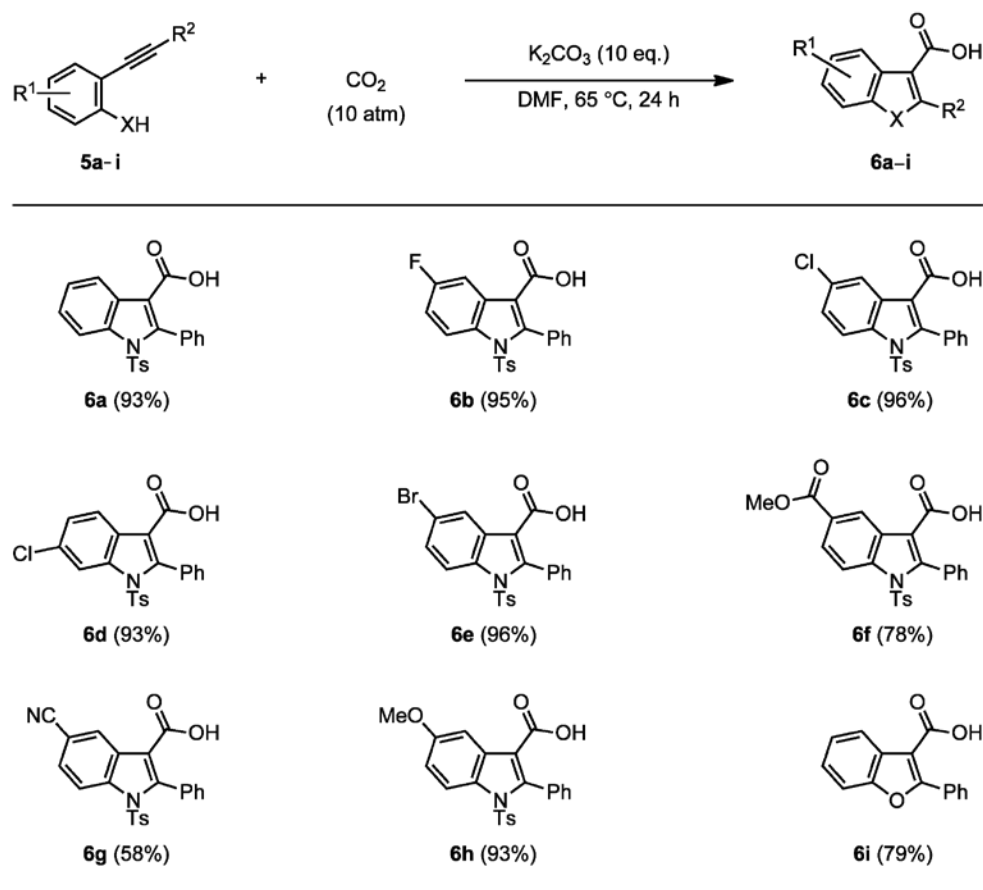
^b The reaction was quenched with 2 M HCl.

2. シクロカルボキシ化を経由する複素環合成ⁱⁱⁱ

インドールは医薬品、生理活性物質などに多く含まれる、最も重要な基本骨格の 1 つであり、その構築法は古くから活発に研究されてきた。その中でも 2-アルキニルアニリンを遷移金属触媒存在下で閉環させる手法は、菌頭カップリングにより容易に原料を合成できること、続く変換反応によりインドールの 3 位に種々の置換基を導入できることから、有用な手法であると考えられる。一方、遷移金属触媒による芳香族複素環への二酸化炭素挿入反応が近年盛んに研究されているが、^{iv}環化による複素環構築および二酸化炭素の導入反応を連続して行う手法は、筆者が研究を開始した当時、全く報告例がなかった。そこで、インドール環の構築と、続く位置選択的な二酸化炭素の導入反応の開発を目指し、検討を開始した。

N-トシル-2-アルキニルアニリン (**5a**) を基質として反応条件の最適化を行った結果、10 気圧の二酸化炭素雰囲気下、10 当量の炭酸カリウムを用いることで、93%と高収率で反応が進行した。本条件にて基質適用範囲の検討を行ったところ (Table 2), ベンゼン環上にハロゲンを含む基質において (**5b–e**), その置換位置に関わらず高収率で目的物が得られた。電子求引性基が置換した基質 (**5f** and **5g**), 電子供与性基が置換した基質 (**5h**) においても、良好に反応が進行した。基質を 2-アルキニルフェノール (**5i**) に変更した場合、対応する 3-カルボキシベンゾフラン誘導体が得られた。

Table 2. Potassium carbonate-mediated cyclocarboxylation with CO₂



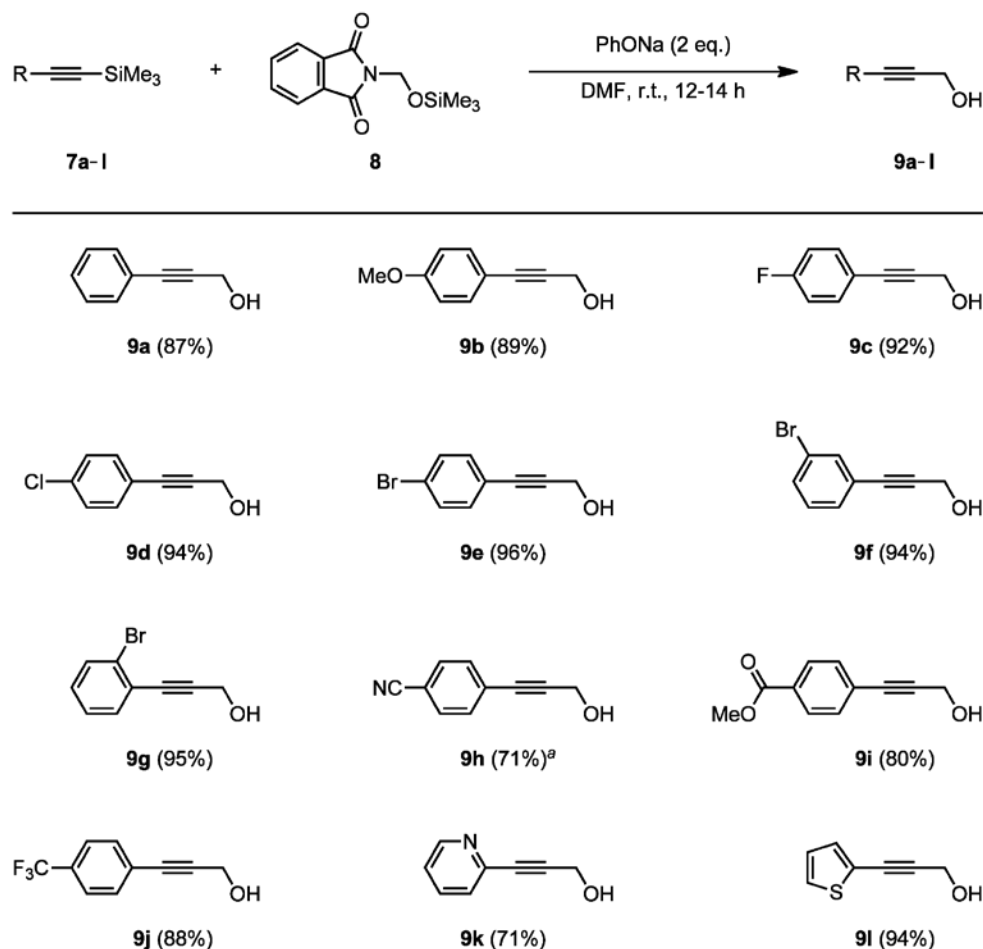
3. アルキニルトリメチルシランのヒドロキシメチル化反応^v

ホルムアルデヒドを一炭素源とする場合、一般的にパラホルムアルデヒドやトリオキサンが用いられるが、安定で反応性が低い点、有機溶媒への溶解度が小さい点が課題となる。近年これらの問題を解決すべく、ブレンステッド塩基でホルムアルデヒド前駆体を活性化し、系中で発生したホルムアルデヒドを用いてヒドロキシル化を行う反応が報告されている。^{vi} 一方、有機ケイ素化合物は安定で毒性が低いことから、今まで種々の変換反応が開発されている。中でもルイス塩基を用いて有機ケイ素化合物を活性化し求電子剤と反応させる手法は、官能基共存性が高いという点で有用である。そこで、ルイス塩基存在下、有機ケイ素化合物及びシリル基で保護したホルムアルデヒド前駆体を活性化することで、新たなヒドロキシメチル化反応の開発が可能ではないかと考え、研究に着手した。

Bischoff の報告例を参考に、^{vi(a)} トリメチルシリル基で保護したフタルイミド誘導体 (**8**) をホルムアルデヒド前駆体とし、1-フェニル-2-(トリメチルシリル)-アセチレン (**7a**) を用いて反応条件の最適化を行った結果、DMF 中、2 当量のフェノキシナトリウム存在下で反応が進行することが判明した。最適化条件にて基質適用範囲の検討を行ったところ (Table 3)、電子供与性基を有する基質 (**7b**)、ハロゲンが置換した基質 (**7c-g**) において、どれも高収率で目的物を与えた。電子求引性基を

有する基質 (**7h-j**) については、基質によっては **8** とフェノキシナトリウムの当量を変更する必要があったものの、良好に反応が進行した。さらに複素環を持つアルキニルシランにも (**7k** and **7l**), 本条件は適用可能であった。

Table 3. Sodium phenoxide-mediated hydroxymethylation of alkynylsilanes by formaldehyde generated *in situ*



^a The reaction was carried out with 1.2 eq. of NaOPh and 4 eq. of **8**.

- ⁱ Inamoto, K.; Asano, N.; Kobayashi, K.; Yonemoto, M.; Kondo, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1514–1516.
- ⁱⁱ (a) Fukue, Y.; Oi, S.; Inoue, Y. *Chem. Commun.* **1994**, 2091. (b) Zhang, W.-Z.; Li, W.-J.; Zhang, X.; Zhou, H.; Lu, X.-B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4748–4751.
- ⁱⁱⁱ Inamoto, K.; Asano, N.; Nakamura, Y.; Yonemoto, M.; Kondo, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2622–2625.
- ^{iv} (a) Ukai, K.; Aoki, M.; Takaya, J.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8706–8707. (b) Boogaerts, I. I. F.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8848–8859.
- ^v Asano, N.; Sasaki, K.; Chataigner, I.; Shigeno, M.; Kondo, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *46*, 6926–6930.
- ^{vi} (a) Dequest, G.; Bischoff, L.; Fruit, C.; Marssais, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1165–1167. (b) Priede, M.; Kazak, M.; Kalnins, T.; Shubin, K.; Suna, E. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3715–3724.

論文審査結果の要旨

論文提出者：浅野 成美

論文審査委員（主査）：岩渕 好治

論文題目：二酸化炭素またはホルムアルデヒドを C1 源とする炭素-炭素結合形成反応の開発

有機合成化学において炭素-炭素結合形成反応は最も基本的で有用な反応の一つであり、クロスカップリング反応の開発により異なる芳香環同士を自由に結合することが可能になり医薬品や機能性材料開発に大きく貢献した。炭素-炭素結合形成反応の中でも、化合物に C1 炭素ユニットを導入する手法は重要な反応であるが改善の余地が残っている。現在までに報告されている一炭素増炭反応では官能基共存性が低い点、超低温が必要で操作が煩雑である点、試薬の毒性が高い点など課題を有している。そこで浅野氏はより基質適用範囲が広く、医薬製造の現場でも取り扱い一炭素増炭反応の開発に取り組んだ。

アセチレンカルボン酸誘導体は付加環化反応や官能基変換反応における有用な合成中間体である。その合成法の中で二酸化炭素を直接利用する反応はグリーンケミストリーの観点から理想的な手法と考えられる。近年遷移金属触媒を用いてアセチレンへ二酸化炭素を固定化する反応が種々報告されているが、その多くが高温や高圧といった厳しい条件が必要である。そこで大量合成、工業的利用に適用可能であるより実用的、効率的なアセチレンの二酸化炭素挿入反応を見出すべく検討を行い新しい有用な触媒反応系を開発した。

またインドールは医薬品、生理活性物質などに多く含まれる最も重要な基本骨格の 1 つであり、その構築法は古くから活発に研究されてきた。一方遷移金属触媒による芳香族複素環への二酸化炭素挿入反応が近年盛んに研究されているが、環化による複素環構築および二酸化炭素の導入反応を連続して行う手法は報告例がなかった。そこでインドール環の構築と続く位置選択的な二酸化炭素の導入反応の開発を行った。

さらにホルムアルデヒドを C1 炭素源とする場合一般的にパラホルムアルデヒドやトリオキサンが用いられるが、安定で反応性が低い点、有機溶媒への溶解度が小さい点が課題となる。近年これらの問題を解決すべく、ブレンステッド塩基でホルムアルデヒド前駆体を活性化し、系中で発生したホルムアルデヒドを用いてヒドロキシル化を行う反応が報告されている。一方有機ケイ素化合物は安定で毒性が低いことから、今まで種々の変換反応が開発されている。中でもルイス塩基を用いて有機ケイ素化合物を活性化し求電子剤と反応させる手法は、官能基共存性が高いという点で有用である。そこでルイス塩基存在下有機ケイ素化合物及びシリル基で保護したホルムアルデヒド前駆体を活性化することで新たなヒドロキシメチル化反応の開発を行った。

以上のように医薬品開発において重要と考えられる新しい C1 炭素導入反応の開発に成功した。よって、本論文は博士（薬科学）の学位論文として合格と認める。